

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-082790

(43)Date of publication of application : 31.03.1998

(51)Int.Cl.

G01N 37/00
G02B 21/00

(21)Application number : 09-031383

(71)Applicant : HUELS AG

(22)Date of filing : 31.01.1997

(72)Inventor : MERTESDORF MICHAEL
KIRSTEIN STEFAN DR
SCHOENHOFF MONIKA DR
LOHR FRAUKE

(30)Priority

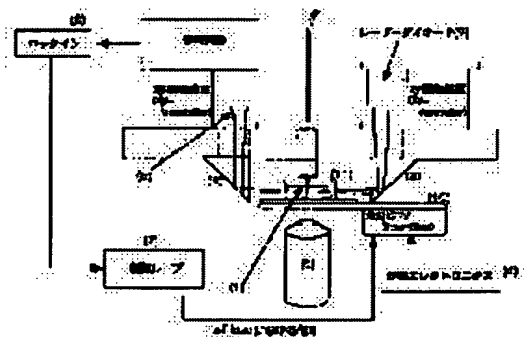
Priority number : 96 19631498 Priority date : 03.08.1996 Priority country : DE

(54) METHOD AND DEVICE FOR INSPECTING SPECIMEN IN LIQUID USING OPTICAL SCANNING NEAR FIELD MICROSCOPY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To inspect a specimen having an arbitrary surface characteristic in an arbitrary liquid by using a microscope by a method wherein a light beam is introduced to a vessel containing a specimen and a light-transmissible liquid without being reflected by a surface of the specimen and light beams are collected to a tip section of an optical fiber, then vibration of the tip section is detected at the rear section thereof by using a photodetector based on a diffraction image.

SOLUTION: A superfine tip section of an optical fiber is bonded to a piezoelectric small tube 1. The tip section is conveyed under the condition of vibration. A light of a laser diode 2 is collected to the tip section by a prism 3 and the diffraction image is focused on double photodiodes 5 by a prism 4. A differential signal of the photodiodes 5 includes a DC current and an AC voltage component. The AC voltage component is detected by a lock-in amplifier 6 and is used by a control loop 7 that adjusts the amplitude at a constant level. A scanning electronics 8 controls scanning and data collecting on a surface of a specimen. The light emitted from the tip section is collected by an objective lens 9 to be focused on detector. The tip section is dipped into a liquid cell 11.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-82790

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月31日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|--------|---------------|--------|
| G 0 1 N 37/00 | | | G 0 1 N 37/00 | D |
| G 0 2 B 21/00 | | | G 0 2 B 21/00 | |

審査請求 未請求 請求項の数14 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平9-31383

(22) 出願日 平成9年(1997) 1月31日

(31) 優先権主張番号 1 9 6 3 1 4 9 8 . 4

(32) 優先日 1996年8月3日

(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 390009173

ヒュールス アクチエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国、デー45764 マルル、
パウルーバウマンーストラーセ、1

(72) 発明者 ミヒャエル メルテスドルフ

ドイツ連邦共和国 ベルリン デンホフシ
ュトラーセ 7

(72) 発明者 シュテファン キルシュタイン

ドイツ連邦共和国 ベルリン エルンスト
シュトラーセ 8

(74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外2名)

最終頁に続く

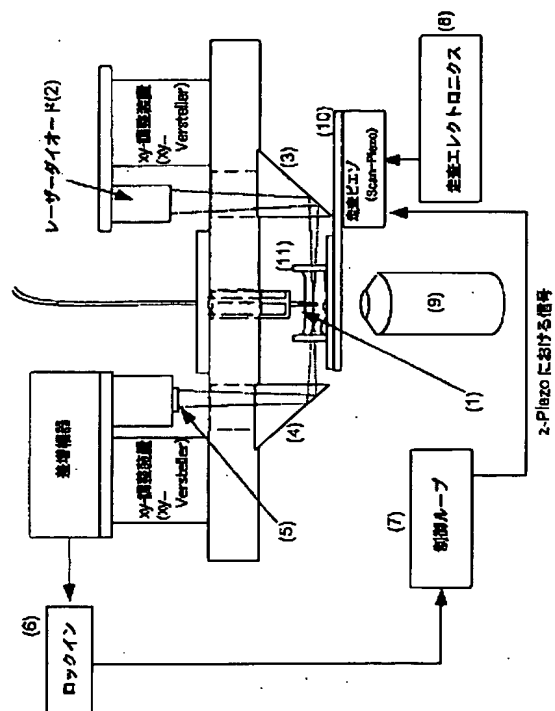
(54) 【発明の名称】 液体中の試料体での光学走査近接鏡検のための方法及び装置

(57) 【要約】

【課題】 ほぼ任意の液体中での任意の表面性質を有する試料の場合に可能である、液体中の試料体での光学走査近接鏡検のための方法及び装置。

【解決手段】 光源の光線を試料表面での反射なしに、装入された試料及び液体を含有する容器に導通し、この場合、該光線は、光ファイバ先端部に集束されていること及び、該先端部の振動を光線の回折像に基づいて、該先端部の後方で光検出器を用いて検出し、この場合、装入された液体及び溶液は、使用される光源の波長の光に対して透過性であること。

【効果】 本発明は、液体中の測定によって、試料への種々の液体の性質、例えば温度、p H値、液体の組成、流動挙動等の影響の検査を走査近接鏡検の場合に達成しうる高い分解能で可能にする。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 検査すべき試料表面からの距離が光ファイバ先端部の振動の検出によって調整される、横振動する、液体中に沈む光ファイバ先端部の使用下での液体中の試料体の光学走査近接鏡検のための方法において、光源の光線を試料表面での反射なしに、装入された試料及び液体を含有する容器に導通し、この場合、該光線は、光ファイバ先端部に集束されていること及び、該先端部の振動を光線の回折像に基づいて、該先端部の後方で光検出器を用いて検出し、この場合、装入された液体及び溶液は、使用される光源の波長の光に対して透過性であることを特徴とする、液体中の試料体での光学走査近接鏡検のための方法。

【請求項2】 光ファイバ先端部の振幅を距離調整のための制御量として使用する、請求項1記載の方法。

【請求項3】 光ファイバにより光源の光を試料表面に導くか又は試料からの光を検出器へと導くか或いはその両方の光を導く、請求項1又は2記載の方法。

【請求項4】 光ファイバを圧電水晶素子によって横振動が得られるまで励起させる、請求項1から3までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】 試料を透過もしくは反射で検査する、請求項1から4までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】 試料表面の結像を偏極、屈折率もしくは蛍光コントラスト方法によって調整する、請求項1から5までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】 液体によって試料表面に惹起された変化を原位置で確認する、請求項1から6までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】 原位置での試料表面における吸着過程を追跡する、請求項1から6までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】 先端部と試料表面の間の距離が先端部の振動の検出によって調整される、横振動する、液体中に沈む光ファイバ先端部の使用下での液体セル中の液体中の試料体の光学走査近接鏡検のための装置において、光が試料表面での反射なしに容器を導通されかつこの場合に光ファイバの先端部に集束されている光源並びに、振動する先端部の後方で生ずる回折像を検出する光検出器を有しており、この場合、液体及び容器が使用される光源の波長の光に対して透過性であることを特徴とする、液体中の試料体での光学走査近接鏡検のための装置。

【請求項10】 液体中を導かれる光の転向及び／又は集束又は拡大のための光学装置を有している、請求項9記載の装置。

【請求項11】 光検出器として単一もしくは二重のフォトダイオードを有している、請求項9又は10記載の装置。

【請求項12】 光源としてレーザーダイオードを有している、請求項から9まで11のいずれか1項に記載の

装置。

【請求項13】 光ファイバが振動の励起のために圧電水晶素子に固定されている、請求項から9まで12のいずれか1項に記載の装置。

【請求項14】 原位置での、液体によって試料表面に惹起された変化又は試料表面における吸着過程を追跡するための、請求項から9まで13のいずれか1項に記載の装置の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ほぼ任意の液体中の試料、例えば固体表面、有機薄膜もしくは生物学的種を検査することができる、光学走査近接鏡検(optische Rasternahfeldmikroskopie)の場合の振動運動の検出のための方法に関する。この場合には検査すべき試料は、局所的に光で照射され、試料の反射、透過、蛍光もしくは吸収特性が、分析され、かつ走査によって画像が生成される。本発明による方法を用いて光学走査近接鏡検の場合には、液体に接した試料のトポグラフィーの他にさらに、トポグラフィーもしくは反射、透過、蛍光ないしは吸収の変化という結果を生ずる、試料界面で推移する過程を原位置(in situ)で追跡することもできる。

【0002】

【従来の技術】走査近接鏡検は、著しく小さな採光窓(Lichtoeffnung)をプローブとして近接した状態で、即ち数ナノメートルの距離で検査すべき試料に導き近づける原理に基づいている。この小さな窓は、ガラスからなる光ファイバによって実施され、この光ファイバは、米国特許第5485536号明細書に記載されているようにして、極細の先端に延伸しかつ通常不透過性の金属が蒸着される。この先端部は、ファイバのもう一方の末端で光が該ファイバ内部に結合されることによって著しく小さな光源としても利用されるし、試料からの光が上記の小さな窓を介してファイバ内部に結合導入(einkoppeln)されかつもう一方の末端で検出されることによって検出器としても利用される。試料表面上のプローブの走査によって、透過並びに反射における試料の結像を得ることができる。このことによって常用の光学顕微鏡の回折限度は、回避されかつ分解能は、著しく改善される。

【0003】記載された方法によって、常用のコントラスト法、例えば偏光もしくは蛍光コントラストを含む光学鏡検及びこれと同時の、50nm以下の分解能でのトポグラフィー測定は、可能となる。このことによって、例えばタンパク質及び他の細胞組織は高分解能で結像されることができ、この場合、試料から放射された蛍光は、米国特許第5479024号明細書に記載されているとおり、画像を生ずる情報である。

【0004】試料の定義された局所的な照明のために、上記先端部と試料との距離が走査中に一定に維持される

10

20

30

40

50

ことが必要である。このために通常光ファイバの先端部は、表面に対して平行に、該表面の共振周波数近くで、振動しながら移動され、この場合、試料への先端部の接近の際に相互作用によって、一方では振幅が先端部と試料の間の距離に依存して減衰されかつ他方では相転移が惹起されることが利用される。振動信号の先行する問合せによって、再生を介して相互作用の一定の強さは、調整することができかつ従って試料に対する先端部の一定の距離は、補償することができ、このようなことはベッツィヒ(E. Betzig)他によってAppl. Phys. Lett. 60(20), 2484~2486頁, 1992に記載されている。国際公開番号WO95/15480には、このことに適当な、空気中の任意の測定プローブの振動の検出のための方法が記載されている。

【0005】液体中での試料体の検査は、例えば試料界面で推移する過程の観察を可能にするために、経済的、しかしなおかつ商業的に特に重要である。

【0006】液体中の走査近接鏡検を操作しかつ従って生物試料の変性を回避する可能性は、欧州特許出願公開第0701102号明細書(A1)に記載されている。この文献には、先端部の構造が記載されており、この構造は、曲げられておりかつ、例えば走査型鏡検(Rasterkraftmikroskopie)に使用されるカンチレバーに類似している。この先端部は、側面で測定セル中に導入され、この測定セルは、試料保持器及び透明カバープレートからなり、この場合、試料保持器及び透明カバープレートの両方は、液体の表面張力によって結合が維持される。該顕微鏡は、走査型顕微鏡(Rasterkraftmikroskop)と同様にして操作される。

【0007】欧州特許出願公開第0701102号明細書(A1)に記載された、液体中の走査近接鏡検のための方法は、液体がその表面張力によってのみ試料上に保持されることを前提とする。このことは、例えば水性系の場合には該当し；このような保持には表面張力が小さすぎる液体、例えば界面活性剤溶液の場合には上記方法は、使用不可能である。

【0008】液体中の走査近接鏡検を操作するためのもう1つの可能性は、モイエル(Moyer)他によってAppl. Phys. Lett. 68(24), 1996, 2484~2486頁に記載されている。この場合には検査すべき試料は、特別に造形されたガラス容器の底部に置かれる。測定のために、先端部並びに試料は、完全に液体中に沈められる。この方法で、この場合にも距離に依存した先端部の振動信号の変化が試料に接近した際に観察可能であり、この場合、先端部の動きは、後に記載するとおり検出される。レーザー光線は、斜めの入射角で液体を通して試料に照射され、かつ該試料で反射する。先端部は、光路内に存在しており、その結果、先端部の振幅は、検出器で測定することができる。この構造の場合には、向き合う多角形のガラス容器の壁は、上記の光路を妨げない特定の角度で

配置されていなければならない。

【0009】しかしとりわけ、上記検出方法が著しく平滑な反射表面の存在を前提とすることがわかり、それというのも、信号検出は、反射した光線の過度に強い散乱の場合には不可能であるからである。このような理由から、粗面の試料及び、トポグラフィーが液体の作用によって測定中に変化する試料は、モイエル他による方法を使用しうるものではない。

【0010】

10 【発明が解決しようとする課題】従って本発明の課題は、できるだけ任意の液体中での任意の表面性質を有する試料の光学走査近接鏡検を可能にすることである。

【0011】

【課題を解決するための手段】上記課題は、本発明によれば、請求項1から8までのいずれか1項によれば、検査すべき試料表面からの距離が光ファイバ先端部の振動の検出によって調整される、横振動する、液体中に沈む光ファイバ先端部の使用下での液体中の試料体の光学走査近接鏡検のための方法において、光源の光線を試料表面での反射なしに、装入された試料及び液体を含有する容器に導通し、この場合、該光線は、光ファイバ先端部に集束されていること及び、該先端部の振動を光線の回折像に基づいて、該先端部の後方で光検出器を用いて検出し、この場合、装入された液体及び溶液は、使用される光源の波長の光に対して透過性であることを特徴とする方法によって解決される。さらに本発明の対象は、請求項9から13までのいずれか1項によれば、先端部と試料表面の間の距離が先端部の振動の検出によって調整される、横振動する、液体中に沈む光ファイバ先端部の使用下での容器中の液体中の試料体の光学走査近接鏡検のための装置において、光が試料表面での反射なしに容器を導通されかつこの場合に光ファイバの先端部に集束されている光源並びに、振動する先端部の後方で生ずる回折像を検出する光検出器を有しており、この場合、液体及び容器が使用される光源の波長の光に対して透過性であることを特徴とする装置である。

【0012】意外にも、本発明による、検査すべき試料表面からの、振動を検出する光線の減結合及び本発明による測定セルの構造によって、走査近接鏡検が液体中の平滑ではない、反射しない試料表面に対しても使用可能にすることができ、かつ従って様々な新たな使用可能性を開示することができる。この場合には振動の検出に使用すべき光線は、場合によっては転向(しかしながら試料での反射はない)によって、有利に、静止している光ファイバ軸に対して垂直に、ひいては巨視的な試料表面に対して十分に平行に、試料容器及び液体を通して導かれ、この場合、該光線は、光ファイバの先端部に集束されている。液体中の光ファイバ先端部の動きによって回折像が得られ、この回折像は、有利に容器からの排出後及び場合によっては有利に容器外部での新たな転向後

に、光検出器を用いて常法で検出することができ、このことによって先端部の動きは、追跡することができる。光透過性液体によって、該液体の他の物理的性質に関係なく振動の検出可能性が得られることが見いだされた。捕捉された信号から、有利に相転移ではなく光ファイバ先端部の振幅が測定され、この振幅は、従って有利に先端部と試料表面の間の距離調整のための制御量として使用される。冒頭で既述したとおり、この場合にも液体中で光ファイバ先端部の一定して励起される振動の幅が、相互作用のため、先端部と試料の間の距離に依存して減衰される。検出された振幅信号を用いて、このようにして、試料と先端部の間の一定の距離調整は、測定すべき試料表面の走査の際に可能である。この場合には該距離は、先端部及び／又は試料の位置変化によって調整することができる。

【0013】有利に先端部と試料の間の距離は、走査近接鏡検の場合には約5～10nmであり、この場合、光ファイバの先端部は、直径10～100nmを有している。先端部の振幅の大きさは、通常5nmまでである。振動は、所望の幅で有利に、光ファイバの先端部が固定されている圧電水晶を用いて得られる。光ファイバは、光源、有利にレーザーの光を試料表面に導くか、及び／又は試料からの光を検出器へと導き、その結果、試料は、走査近接鏡検によって透過－もしくは反射幾何において検査することができる。試料表面の結像は、当業者に公知の方法で、例えば偏極－、屈折率－もしくは蛍光コントラスト方法によって行なうことができる。

【0014】光ファイバ先端部の振動を本発明による検出を可能にするために、装入された液体並びに容器が使用された光源の波長の光に対して透過性であることが必要である。

【0015】ガラス、透明なポリマーもしくは他の透明な材料から製造されていることができるからなる容器は、有利に、振動の検出のための光線ができるだけ垂直に容器の壁に進入するように構成される。光線が静止している光ファイバ先端部の軸に対して垂直に導かれる有利な実施態様の場合には、例えばガラスからなる常用の容器は、使用することもできる。特別に形成された測定セルは、必要ではない。測定セルは、向き合う2つの容器の壁が光り透過性でありかつ検出光線に対して垂直であるように構成されているべきである。検出光線のための光源としてホトダイオードは、好適である。有利な実施態様の場合に試料表面に対して平行である光線の方法調整は、照射過程において光ファイバの前及び／又は後で有利に液体容器の外部に配置されている適当な光学的転向装置、例えばプリズムによって実施することができる。

【0016】試料及び装入された液体を含有している容器は、試料表面領域の走査を可能にするために該容器を光ファイバの軸に対して垂直に移動させることができる

ように配置されていることができる。しかし元来の顕微鏡の配置を光ファイバ先端部とともに移動させることもできる。

【0017】従って本発明は、次の利点を提供する：走査近接鏡検の場合の公知技術水準で記載されている例とは異なり、本発明によれば、液体中での試料への接近の場合の先端部の振動信号の、距離に依存する変化は、試料表面が平滑ではなくかつ反射性ではない場合にも、検出されることができる。このために先端部並びに試料は、完全に液体中に沈められる。このことに適当である、顕微鏡構造内に取り付けられる液体容器の上記の簡単な構造によって、振幅ないしは相転移の検出、ひいては先端部と任意の試料の間の距離の調整は、ほぼ任意の各液体中で可能となる。従って多くの液体中での任意の試料体の近接光学的な検査は、実施可能となる。

【0018】このことによって達成されうる利点は、光ファイバの振動の検出に使用される光の波長に対して十分に透明でありかつ部材を攻撃しないあらゆる液体中での任意の試料の近接光学的な観察が可能であることにある。公知技術水準と比較して利点は殊に、本発明によれば試料選択に関して制限がないことにある。

【0019】本発明は、液体中の測定によって、試料への種々の液体の性質、例えば温度、pH値、液体の組成、流動挙動等の影響の検査を走査近接鏡検の場合に達成しうる高い分解能で可能にする。この方法で、例えば腐食過程又は膨潤性表面、例えばヒドロゲルの挙動は、直接、同時に追跡することができる。

【0020】鏡検の場合の上記の蛍光検出、この場合には固有の蛍光であってもよいし、予め結合した蛍光マーカーであってもよい、との組合せの場合には、このことによって液体－／固体－界面で推移する過程は、試料トポグラフィーが変化する場合にも、原位置で結像されることができる。本発明による方法を用いて、例えば、その粗い表面のために光を散乱させる、試料へのタンパク質層の吸着は、観察することができる。水性媒体中の表面被覆の、最初に可能な、時間に依存した記録によって、タンパク質付加及び非理想的な表面での酵素反応は、追跡することができ、このことから、センサ技術及び医療技術のための新規の方法が開示される。

【0021】このことは、本発明による装置、例えば次に有利な実施態様で記載される装置を用いて実施することができる：図1は、液体容器及び、先端部の振動を測定しかつ距離を調整するユニットを有する走査近接顕微鏡(Rasternahfeldmikroskop)の構造を示している。光ファイバの極細の先端部は、圧電小管(Piezo-Roerchen)に接着されており(1)、この圧電小管は、先端部を振動下に移動させるために使用される。

【0022】可動性のレーザーダイオード(2)の光は、プリズム(3)によって先端部に集束され、かつ生じた回折像は、先端部の背後で再度プリズム(4)によ

って二重のホトダイオード(5)に結像される。2つのホトダイオード(5)の差分信号は、直流電圧分及び交流電圧分を含んでいる。

【0023】交流電圧分は、ロックイン増幅器(6)で検出され、かつ振幅に対する尺度である。この信号は、制御量として、距離を圧電アクチュエータによって、振幅を一定に維持する程度に調整する制御ループ(7)に使用される。走査エレクトロニクス(Rasterelektronik)

(8)は、試料表面の走査及びデータ収集を制御する。顕微鏡対物レンズ(9)によって、先端部から放出される光は、集められ、かつ検出器(図示されていない)に結像される。この顕微鏡対物レンズは、本発明の場合には全体の構造が倒置の顕微鏡内に取り付けられていることを意味している。支持体保持器(10)上には液体セル(11)が載置されており、この液体セル中には先端部が沈められている。セルの壁は、平坦であり、その結果、先端部へのレーザーダイオードの光の結像は、妨害されない。

【0024】次に、本発明を下記例につき詳説するが、本発明はこの例に限定されるものではない。

【0025】

【実施例】

例 1

ポリスチレン(P S)(HUEL S社のVestylon(登録商標)116)をテトラヒドロフラン(T H F)中に溶解させる(10重量%)。この溶液を、2-プロパノールを用いて超音波浴中で清浄化した石英ガラスからなる測定セル中に入れ、その結果、底部は、厚さ約2mmの層で被覆されている。溶剤の完全な蒸発の後に、透明な薄いP Sフィルムが測定セルの底部に残留する。該セルを顕微鏡内に取り付け、かつP Sフィルムの表面を先ず空气中で観察する。このために、十分な大きな調整信号を測定することができることによって、セルの壁での反射ができるだけ小さいように測定セルを調整する。この場合には先端部を、振幅の減衰が既に前に述べたとおり生ずるまでセルに接近させる。次に外形の記録を試料の走査によって、先端部の振幅が一定に維持される程度に行なう。図2は、空气中の上記ポリスチレンフィルムのトポグラフィ写真を示している。フィルムの平滑な表面が明確に確認され、その粗さは、1nm未満である。図の下部分に数百ナノメートルの大きさ及び約40nmの深さの凹部が見られる。

【0026】数ミリリットルの水を測定セル中に入れ、その結果、上記P Sフィルムからなる試料並びに先端部を完全に該液体中に沈められている。先ず水中の先端部の共振周波数を測定する。水の粘度のため、ファイバ先端部の共振周波数をより小さい周波数にシフトさせる。効果は、図3に示されている。この場合には曲線1は、空气中のファイバ先端部の共振周波数を示し、曲線2は、水中のファイバ先端部の共振周波数を示す。図4

は、水中のポリスチレンフィルムのトポグラフィ写真を示している。空气中の場合に類似した表面構造が確認される。該フィルムは、1nmの範囲内で平滑であり、かつ百ナノメートルの大きさ及び約10nmの深さの凹部を有している。

【0027】上記例から、本発明による構造によって、間隔をおいた先端部の共振周波数のシフト下に摩擦力の検出器を用いた液体中でのトポグラフィ測定が、空气中の場合と同様に可能であることは明らかである。

10 【0028】例 2

測定セルの底部を、例1に記載されているとおり、透明なP Sフィルムで被覆した。ホスフェート緩衝液(p H = 7.4, SIGMA社のPBS-Tabletten)中のイソチオシアン酸フルオレセインにより標識付けされたヒト血清アルブミンの数ミリリットルの溶液(SIGMA社、Deisenhofen)を測定セル中に入れる。この場合には再度、試料並びに先端部が完全に液体中に沈められていることに注意が払われなければならない。

【0029】図5及び図6は、トポグラフィ及び、同時に測定された、試料に吸着された、蛍光により標識付けされたタンパク質の蛍光を示している。表面のトポグラフィと空間的に分解された蛍光(räumlich aufgelösten Fluoreszenz)との顕著な相互関係が確認される。図7及び図8は、同様に、より後の時点での同じ箇所のトポグラフィ及び同時に測定された蛍光を示している。この図の下部分には、コントラストが局所的に分解された蛍光(orts aufgelösten Fluoreszenz)の場合に減少していることが示されている。このことは、この表面へのタンパク質の進行性の吸着によって生じ、その結果、この表面は、より均一に被覆される。

【0030】上記例は、本発明による構造によって、orts aufgelöste 鏡検が液体中で、約50nmの範囲内の分解で可能であることを示している。その上、上記例は、上記方法を用いて、試料の時間的に生じる変化を観察することが可能であることを示している。

【0031】例 3

例2に記載された系を使用し、かつ測定セル中の蛍光により標識付けされたタンパク質を含有している緩衝溶液を純粋な緩衝溶液と交換する。図9及び図10は、緩衝溶液中の表面の近接光学的な検査を示している。写真は、例2からの測定と比較して平滑な表面上のさらに低い蛍光率(Fluoreszenzrate)をしめしており、このことは、タンパク質の一部が洗浄の際に除去されたことを示している。この試験の場合にも、凹部の場合に、平滑な表面上の場合より僅かな蛍光が測定された。この例は、本発明に記載された構造を用いて、液体中で高分解能の鏡検を行なうことができることを証明している。

【図面の簡単な説明】

【図1】液体容器及び、先端部の振動を測定しかつ距離を調整するユニットを有する走査近接顕微鏡の構造を示

す図である。

【図2】空気中のポリスチレンフィルムのトポグラフィー写真を示す図である。

【図3】光ファイバ先端部の共振周波数を示す線図である。

【図4】水中のポリスチレンフィルムのトポグラフィー写真を示す図である。

【図5】ホスフェート緩衝液中のイソチオシアン酸フルオレセインにより標識付けされたヒト血清アルブミンの溶液中のトポグラフィーを示す図である。

【図6】図5の場合と同時に測定された、試料に吸着さ

れた、蛍光により標識付けされたタンパク質の蛍光を示す図である。

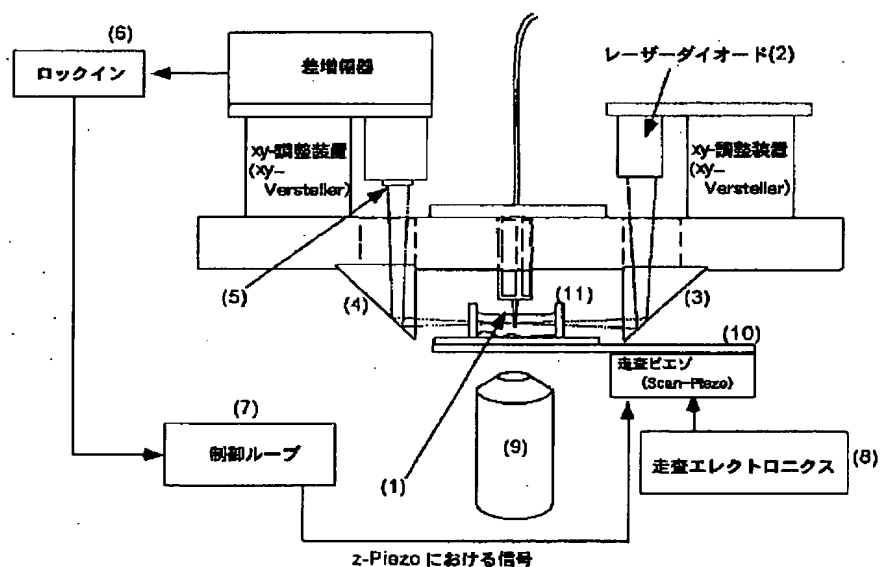
【図7】図5の場合より後の時点での同じ箇所のトポグラフィーを示す図である。

【図8】図6の場合より後の時点での同じ箇所の図7の場合と同時に測定された蛍光を示す図である。

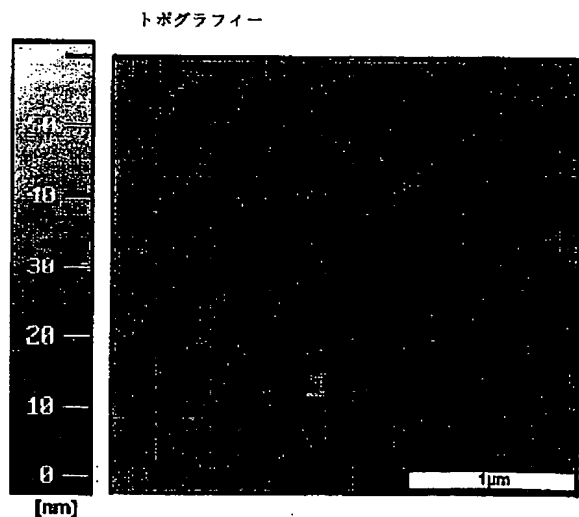
【図9】緩衝溶液中の表面の近接光学的な検査を示す図である。

【図10】緩衝溶液中の表面の近接光学的な検査を示す図である。

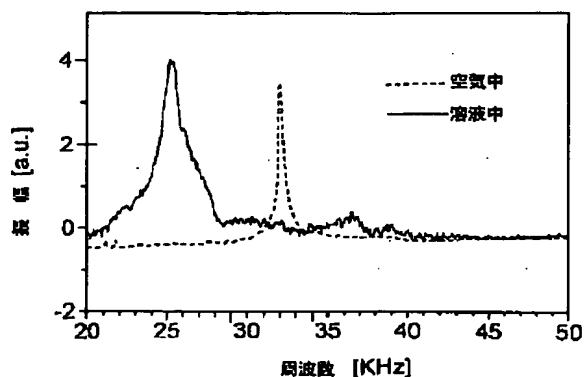
【図1】



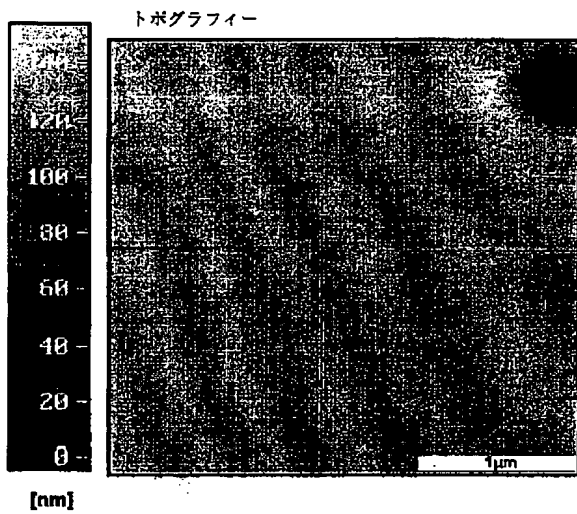
【図2】



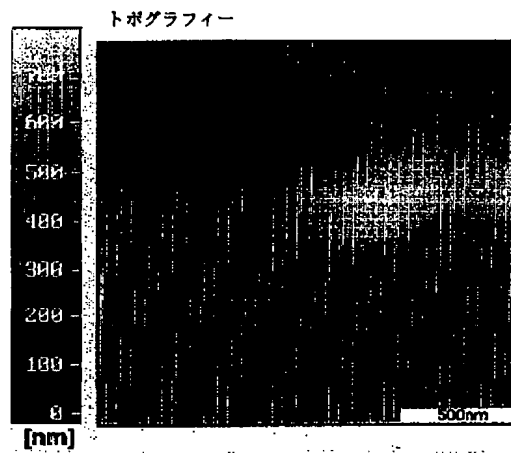
【図3】



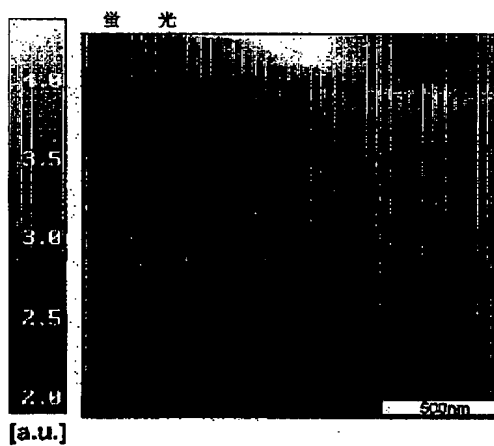
【図4】



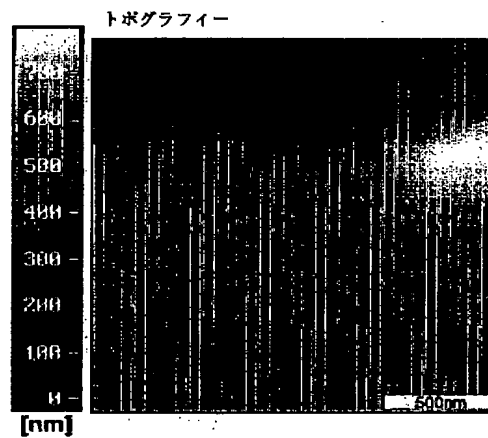
【図5】



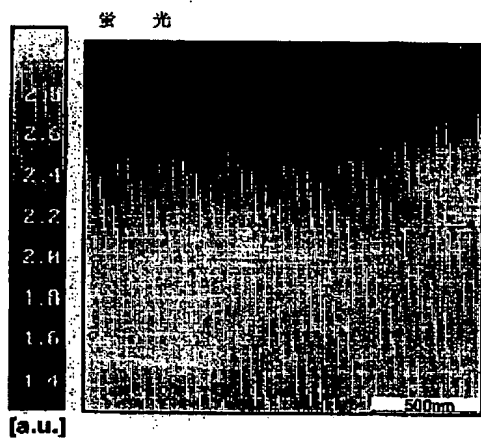
【図6】



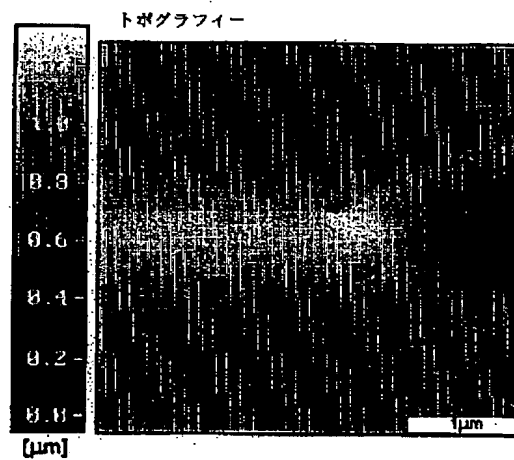
【図7】



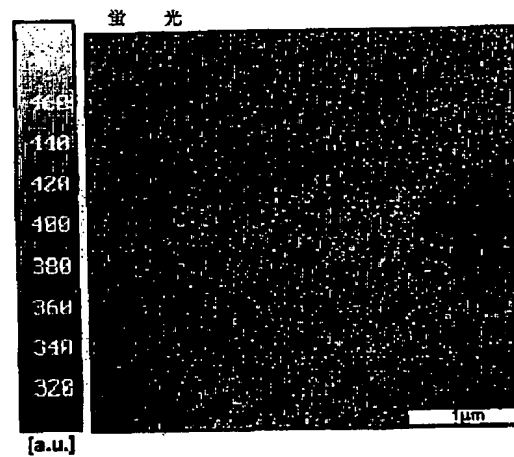
【図8】



【図9】



【図10】



【手続補正書】

【提出日】平成9年3月6日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項14

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項14】 原位置での、液体によって試料表面に惹起された変化又は試料表面における吸着過程を追跡するために使用される、請求項から9まで13のいずれか1項に記載の装置。

フロントページの続き

(72)発明者 モニカ シェーンホフ
スウェーデン国 ルント ヘルクレスガー
タン 4

(72)発明者 フ라우ケ ロール
ドイツ連邦共和国 レックリングハウゼン
ベルスター ヴェーク 5